

Autoimmun betegségek pathofiziológia háttere

Dr. Duda Ernő

SZTE ÁOK Orvosi Biológiai Intézet, Szeged

Az elmúlt évezredek során a fertőző betegségek a háborúknál és az éhezésnél is több áldozatot szedtek. Miközben korunk orvostudománya nagyon eredményesen veszi fel a küzdelmet a kórokozókkal és jelentős javulást ér el a keringési- és daganatos megbetegedések kezelése terén is, a modern társadalmakban folyamatosan nő az autoimmun tünetek miatt szenvedők száma.

A szakirodalomban és a laikus médiában hipotézisek és agyrémek százai látnak napvilágot a jelenség magyarázatára, ami meggyőzően bizonyítja, hogy egyelőre nincs jó válasz. Természetesen, ez az írás sem arra vállalkozik, hogy a választ megtalálja, csak szeretne bepillantást nyújtani az immunológia és a genomkutatás rohamosan fejlődő tudományainak e téren elért eredményeibe. Az elmúlt évtizedben vált ismertté az ember génállományának szekvenciája, felfedezték a patogén- és veszélyfelismerő receptorokat és szemléletünket teljesen átformálta a gének aktivitását szabályozó mikro RNS-ek, az ún. hiszton kód vagy a génhálózatok jelentőségének felismerése.

Ezek a felfedezések – amelyek épp újdonságuk miatt a frissen végzett diplomások számára is ismeretlenek – az orvosbiológiai gondolkodást teljesen új irányba terelték, tehát indokolt, hogy legalább futólagosan közülük is megismerkedjünk azokkal, amelyek e tárgykörben fontosak lehetnek.

Az immunrendszer feladata: mit támadunk, mit tolerálunk, és mit védünk?

Korábban az volt a nézet, hogy az immunrendszer feladata a kórokozókkal szembeni védelem, a saját (*self*) és az idegen (*non-self*) megkülönböztetése. A szervezeten belül idegen nem tűrhető meg, azt el kell pusztítani.

Az evolúció során kialakult *velünk született* (természetes vagy *innate*) immunrendszer zseniális stratégiákat alkalmaz a saját és az idegen azonosítására. A sejtek felszínén olyan receptorok alakultak ki¹, amelyek *benünk elő nem forduló*, de egyes patogénekre jellemző molekuláris



mintázatokat (LPS, kitin, flagellum, bakteriális DNS, virális RNS, stb.) ismernek fel. E receptorok aktiválódása „idegenek” behatolását jelzi, a kiváltott jel (jellemzően citokinek termelése) mozgósítja az immunrendszert. Más receptorok olyan molekulák extracelluláris jelenlétét jelzik, amelyek normálisan csak a sejteken belül fordulnak elő. Ezek aktiválódása azt jelzi, hogy sejteink elpusztultak (veszély van: esetleg „idegenek” pusztították el őket).

Ennek a stratégiának részei a különböző, vérben keringő molekulák is, a *lektinek* (pl. mannóz-kötő lektin, amelyek idegen szervezetekre jellemző szénhidrát-származékokat ismernek fel) és a komplement rendszer, amely idegen membránokat (sejthártyákat, vírusok burkát) kilyukasztva véd bennünket. (Saját membránjainkat komplement-szabályozó fehérjék termelésével tudjuk megvédeni.)

A falósejtek bekebeleznek és megsemmisítenek minden olyan részecskét, amely mérete kisebb a sejteinknél (tehát baktériumokat, vírusokat). A velünk született immunrendszer az evolúció évmilliói alatt alakult ki, génjei kevésbé változékonnyak. Ebben rejlik megbízhatósága, de esendősége is: a gyors változásokra (pl. új kórokozók megjelenése) nem képes reagálni.

Szemben az ember pár tucat mintafelismerő génjével növényekben és a gerinctelenekben ilyen gének százait találhatjuk. A gerincesek azonban más utat választottak: kialakult egy nagyon gyors reagálásra képes, nagyon specifikus (bár igen „költséges”) *adaptív immunrendszer*. Ennek az a lényege, hogy néhány mintafelismerő génből mintafelismerő fehérjék milliárdjait vagyunk képesek termelni. A T és B sejtek érése során a sejtekben olyan egyedi génátalakító folyamatok (DNS rekombinációk²) mennek végbe, amelyek eredményeképpen minden sejt más-más mintázatot képes felismerni.

Ez a zseniális megoldás teszi lehetővé, hogy bármilyen ellenség támadására napokon belül specifikus válasz alakuljon ki, sőt, a támadóra akár évtizedek múltán is emlékezzen az immunrendszer. A súlyos, kombinált immunhiánnyal rendelkező (SCID vagy XCID) csecsemők, és egér egyedek csökkent életképessége bizonyítja az adaptív immunrendszer jelentőségét. Az adaptív immunrendszer azonban nem *sajátot* különböztet meg *idegentől*, hanem *bármilyen* antigén *bármilyen* epitópját³ képes felismerni. Ebből következik, hogy a felismert mintázat nem lehet automatikus támadás célpontja, az adaptív immunrendszernek mérlegelnie kell: mit támadjon, mit toleráljon, és mit védjen meg.

Ezek a döntések időnként nagyon nehezek. A magasabbrendű szervezetekben az életfolyamatok rendkívül bonyolultak, a mutációk okozta zavarok egyre nagyobb jelentőségűek. Az immunrendszerre hárul a szervezet genetikai egységének megőrzése: a mutáns, a rosszindulatú vagy a megfertőzött sejtek elpusztításának feladata. Ugyanakkor, egy gerinces szervezete igazi ökoszisztéma, a saját sejteken kívül több ezer hasznos (szimbionta) vagy közömbös mikroba faj élettere. Az ember testében a prokariota sejtek száma jócskán meghaladja az emberi sejtek számát. Csak napjainkban kezdjük igazán felmérni, amit az immunrendszer régen tud, hogy mennyire fontos ezeknek a mikroorganizmusoknak a jelenléte.

Az immunrendszernek tehát nem csak a mutáns sejteket kell felismerni az egészséges emberi sejtek között, de szinte azonos baktérium fajokat is meg kell tudni különböztetni egymástól. Amíg a velünk született rendszer évmilliók bölcsességére támaszkodhat, az adaptív immunrendszernek az egyed élettartama alatt tanult tapasztalatok alapján kell pillanatnyi döntéseket hozni. Az immunrendszer nagyon tanulékony, de ennek megfelelően *téves információkkal* megtéveszthető. Majd látni fogjuk, ennek komoly jelentősége van, mert a gazda-specifikus kórokozók virulencia faktoraikkal manipulálni tudják a gazda immunrendszerét. A környezetben beálló olyan természeti-társadalmi változások, amelyekre az evolúció nem készíthette fel szervezetünket, szintén hibás válaszokat válthatnak ki.

Mindezek tudatában fogalmazzuk meg ismét az immunrendszer feladatait. Ellentétben azzal, amit gyakran még a szakemberek is hisznek, az immunrendszer nem kórokozókkal szemben véd bennünket. Feladata sokkal bonyolultabb és sokkal kényesebb. A külső ellenség mellett fel kell vennie a küzdelmet a belső ellenségekkel szemben is. Ugyanakkor, meg kell kímélnie az egészséges sejteket, a velünk élő (hasznos) mikrobákat és – természetesen – tolerálni kell a táplálékokkal felvett antigének milliárdjait is.

Roppant kényes egyensúlyt kell megtalálni a hatékony védelem és az autoimmunitás között: A szervezet különböző sejtípusai között óriási biokémiai különbségek vannak, egy „normál” diploid sejt és a belőle kialakuló daganatsejt néha alig különbözik, egy tumorsejt azonosítása gyakran a patológusnak is gondot okoz. Az immunrendszertől azt várjuk, pusztítsa el az összes genetikailag károsodott sejtünket, de kímélje meg az összes „normálisat”. Tolerálja a „jó” baktériumokat, de védjen meg azoktól a kórokozóktól, amelyek néha csak néhány génben különböznek emezektől.

A velünk született immunrendszer évmilliók alatt kialakult receptorai képesek azonosítani az *idegen* és a *veszélyt jelentő* molekuláris mintázatokat. A mieloid sejtekből differenciálódó dendritikus sejtek (DC) mintafelismerő receptoraikkal azonosítani tudják a kórokozókat. Ennek megfelelően, az általuk termelt citokinek mozgósítják azokat az immunsejteket, amelyek a leghatékonyabb immunválaszra képesek. A bekebelezett „idegen” antigénjeinek bemutatásával a DC-k kiváltják az adaptív immunrendszer hatékony ellenanyag- vagy citotoxikus T sejt válaszát. A keringésben, vagy a sejtek között található vírusok, baktériumok, gombák ellen hatásos a neutralizáló ellenanyagok termelése, a sejten belüli parazitákat (a sejtrel együtt) a T sejtek pusztítják el. A T sejteket „kijátszani akaró” vírus-fertőzött, vagy tumor sejtek ellen aktiválódnak az NK (természetes ölő) sejtek. Az előbbieknél sokkal nagyobb méretű eukarióta paraziták észlelése után olyan citokinek termelődnek, amelyek az IgE termelését és a hízósejtek, eozinofilek aktiválódását segítik elő.

Miért téved az immunrendszer? Mutációk, manipulálás, mimikri.

Az autoimmun betegségeknek alapvetően két oka lehet: vagy genetikai rendellenesség, vagy az immunrendszer szabályozó mechanizmusai-ban kialakult hiba, tévedés. Az előző örökletes, az utóbbi nem. Természetesen, a két dolog nem mindig különíthető el élesen, önmagukban jelentéktelen genetikai hibák hajlamosíthatnak környezeti tényezők által kiváltott betegségre.

Foglalkozzunk először a genetikai rendellenességekkel, azonnal tisztázva, hogy ezek biztosan nem állhatnak az autoimmun tünetek *felszaporodásának* hátterében. Az immunrendszer működését komolyan befolyásoló mutációk súlyos szelekciós hátrányt jelentenek, így inkább kiszelektálódnak a populációból, nem tudnak elszaporodni.

Mint tudjuk, a T sejtek „oktatása” a tímuszban folyik, ahol (nagyon leegyszerűsítve) a saját antigéneket felismerő T sejteket önpusztításra készítetik. Jelen ismereteink szerint az emberi genom kb. 25–30 ezer génjéről, vagy 2–300 ezer különböző fehérje készül sejtjeinkben⁴. Egy-egy sejttypusban ennek csekély töredéke van jelen. A sejttypusra jellemző fehérje mintázat termelését bonyolult szabályozó mechanizmusok biztosítják, amelyek más sejttypusokban a gén inaktivitását biztosít(hat)ják. E tények ismeretében nehezen érthető, hogyan képesek a tímusz medulla sejtjei *minden* emberi antigén termelésére.

Mint kiderült, egy specifikus fehérje, az AIRE transzkripció faktor teszi lehetővé, hogy a tímuszban még azok a gének is megszólalhassanak,

amelyek egyébként csak egyetlen sejttypusban működhetnek (pl. globin vagy inzulin). Az AIRE működésének hiányában (mutáció, génhiány) nincs saját antigén bemutatás a thímuszban, az autoreaktív T sejtek életben maradnak és kikerülhetnek a perifériára. Általános autoimmunitás alakul ki, amit főleg a sajátos (és nagyon hatásos) termékeket termelő endokrin mirigyek ellen kialakuló folyamat jellemez (APS-1, *anti-polyendocrinopathy syndrome type 1*). A thímusz daganatos megbetegedéseit kísérő autoimmun tünetek is arra vezethetők vissza, hogy a thímoma sejtek egy részében már nem működik az AIRE gén, így egyre több autoreaktív T sejt kerül el az apoptózist.

Az autoreaktív T sejtek halálát a T sejt *fas(apo-1)* receptorának aktiválása váltja ki. Könnyű belátni, hogy akár a receptor, akár az azt aktiváló ligand génje sérült, a T sejtek „halhatatlanná” válnak. Ezek a mutációk okozzák a minden szervre kiterjedő autoimmunitást és T sejt limfóma kialakulását (ALPS, *autoimmune lymphoproliferative syndrome*), homozigóta egerekben a *gld* ill. *lpr* fenotípust, az emberi betegséggel azonos tünetekkel.

Az utóbbi évek egyik nagy immunológiai felfedezése volt a szabályozó T limfociták (reguláló T sejtek, vagyis Treg sejtek⁵) létének bizonyítása. Ezek a sejtek (a CD4⁺CD25⁺GITR⁺foxP3⁺ sejtekről van szó) antigénspecifikus módon képesek hatásukat kifejteni és megakadályozni a saját szövetek elleni immunválasz kialakulását. Tulajdonságaik kialakulásában alapvető fontosságú a *foxP3* transzkripciós faktor gén működése. Érthető módon, a gén károsodása vagy elvesztése súlyos autoimmun tünetek kialakulásával jár (IPEX, *immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked*). A foxP3 indukciójában szerepet játszó CD25 receptor-alegység hiánya hasonló kór kialakulásához vezet.

A fenti példák mellett elég sok monogén (egy gén hibájára visszavezethető), nagy penetranciájú örökletes betegség ismert. Ezek azonban éppen súlyosságuk miatt, a fent említett szelekciós hátrány következtében viszonylag kevés embert érintenek.

Sokkal gyakoribb jelenség az, hogy egyes gének bizonyos alléljai (azaz a „vad” típustól eltérő mutáns változatai) *hajlamot* alakítanak ki némely vagy több autoimmun betegség kialakulására. Ez nem jelenti azt, hogy az allélt hordozó egyén feltétlenül beteg lesz, csupán azt, hogy az ilyen egyének között nagyobb gyakorisággal alakulhat ki tüneteket mutató, vagy beteg. Az egyik leggyakoribb autoimmun betegség, az egyes típusú cukorbetegség (T1D, *type 1 diabetes*) esetében tucatnyi olyan kromoszóma szakaszt ismerünk (pl. IDDM1-12), amelyek egyes

változatai jóval gyakrabban fordulnak elő cukorbetegekben, mint a teljes népességben.

Itt kell megemlíteni, hogy a génhibák szerepét egészen másképp látjuk ma, mit akár egy évtizeddel ezelőtt. A mendeli genetikát kicsit félreértve, korábban *betegségek génjeit* keresték. (Ma is számtalanszor hallunk ilyen ostoba kijelentéseket, hogy „felfedezték az intelligencia, a hosszú élet, a vastagbél rák vagy a homoszexualitás génjét”.) A mendeli törvények változatlanul igazak, de csak *monogénes* tulajdonságok esetén érvényesülnek tisztán, márpedig az emberi tulajdonságok *döntő többsége* tucatnyi gén kölcsönhatása során fejlődik ki.

Ellentétben a hadsereg, vagy éppen a katolikus egyház működési elvével, a gének nincsenek alá-fölrendeltségi viszonyban egymással. Működésük sokkal inkább az internetes hálózatokéhoz hasonlítható: egy őrnagy, tábornok, vagy a pápa kiesése megbéníthatja az alája rendelték tevékenységét, de a hálózatok nagyon fontos csomópontok (*hub-ok*) kiesése után szinte kifogástalanul működnek. Az élő szervezetben az igazán fontos gének csapatának rendszerint van „tartálék” játékos, az egyik hibáját jól kompenzálhatják mások. Egér kísérletekből megtanultuk, hogy életfontosságú génektől megfosztott (gén *knock out*) mutáns állatok esetenként semmilyen érzékelhető, fenotípusbeli változást nem mutatnak.

Egy gén hibája tehát hajlamosíthat valamilyen betegség kialakulására, de csak akkor, ha adott gének megfelelő alléljeivel – vagy meghatározott környezeti feltételekkel – párosul. Más gének más mutációival kombinálódva éppen a betegség kialakulása ellen hathat. Izland nyugati partján jó egyezést találtak egy bizonyos gén hat allélja közül az *ötös változat* és a diabéteszre való hajlam között. A kis sziget keleti partján élők között azonban nem ezt az allélt, hanem a *hatos változatot* találták meg gyakrabban a cukorbetegek között. A két lakosság eltérő genetikai háttere más és más változatokkal bíró egyéneket tett érzékenyebbé.

Az immunrendszer sejtjei (gyakran más sejtek is) citokinek termelésével kommunikálnak egymással. Minden olyan mutáció, amely a citokinek génjeit, vagy a megfelelő receptorok génjeit érintik, vagy a termelést szabályozó DNS szakaszokon következnek be, zavarják a normális „társalgást”. A félreérthető, vagy abnormális mennyiségben termelődő „üzenetek” lehetetlenné teszik a hibátlan működést egy olyan bonyolult feladattal rendelkező rendszer számára, mint az immunrendszer. A gyuladást kialakító gének (interleukin (IL)-1 és 8, TNF) ill. szabályozó gének (IL-10, TGF- β a) rendellenes termelődése figyelhető meg számos artritiszes, Crohn betegségben szenvedő vagy cukorbeteg egyénben. A beteg-

ség kialakulásának esélye és a lefolyás súlyossága arányos azzal, hogy a megfelelő citokin termelése mennyire tér el a normálistól. Egy citokin konferencián elhangzott előadásokban összesen tizenegy féle citokin génjének abnormális működésével kiváltott artritiszről esett szó.

Az immunrendszer „tévedése”, az autoimmun folyamatok kialakulása azonban leggyakrabban nem genetikai hibákra vezethető vissza. Az emberi fajjal (primátákkal) számos patogén folytat koevolúciót. Ezek a „professzionális emberevő” fajok (mint pl. a *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Streptococcus*ok, emberi herpeszvírusok, stb.) az évmilliók evolúció során számos olyan trükköt fejlesztettek ki, amelyekkel megzavarhatják, vagy gátolhatják az immunrendszer működését. Ezeket a virulencia faktorokat bőségesen tárgyalják a mikrobiológia könyvek, így csak azokra szorítkozunk, amelyeknek az autoimmunitás kialakulásában komoly szerepe lehet.

Molekuláris mimikrinek nevezzük az a jelenséget, amikor egy kórokozó olyan antigént termel, amelyek megtévesztően hasonlítanak a gazda antigénjeire. Szinte nincs olyan vírusunk, bakteriális vagy eukarióta kórokozónk (csak a kórt okozókra érvényes megállapítás!), amely ne alkalmazná ezt a stratégiát. Az ilyen antigén ellen nem, vagy vontatottan indul meg a védekezés, hiszen a szervezet „sajátjának” tekinti. A baj az, hogyha érélyes immunválasz alakul ki, amely aztán a saját szöveteket is súlyosan károsíthatja (emlékezzünk az anti-streptolizin titerre). A molekuláris mimikriában az is szerepet játszik, hogy egyes fehérjék génje elképesztően konzervált: pl. a bakteriális hősokk fehérjék (hsp) szinte azonosak a saját hősokk fehérjéinkkel. Egy szepszist követően rengeteg bakteriális hsp-ellenes ellenanyag kerül a keringésbe, amely a saját hősokk fehérjékkel is képes reagálni, tehát autoreaktív. A saját hősokk fehérje szintje csak a stressznek kitett szövetekben emelkedik meg, a károsításban tehát a környezet is szerepet játszik.

Az érett, aktiválatlan B sejtek mindegyike más-más ellenanyag molekula termelésére lenne képes. Mivel az őket kódoló DNS szakaszok véletlenszerű rekombinációval képződtek, ezek túlnyomó többsége haszontalan, vagy autoreaktív. Ha életben maradnának, az egyrészt kimerítené az immunrendszert, másrészt autoimmunitás kialakulásához vezetne. Normális körülmények között el is pusztulnak, mert nem tudnak kapcsolatot teremteni hozzájuk illő T helper sejtekkel.

Ezt a helyzetet használja ki számos kórokozó. Ezek a betegséget okozó baktériumok ill. vírusok olyan fehérjéket képesek termelni, amelyek *össze nem illő* B és T sejtek között teremtenek kapcsolatot (az

antigént bemutató B sejtek MHC fehérjeit kapcsolják össze bármilyen T sejtek receptoraival), ami a B sejtek válogatás nélküli aktiválásához és így káros ill. haszontalan ellenanyagok termeléséhez vezet. Egyes B sejt klónok memóriasejtjei a fertőzés leküzdése után is aktívak maradnak és szövet-specifikus károsodást képesek kiváltani.

Azt gondolhatnánk, hogy a jó egészségügyi hálózattal rendelkező országokban a fertőzések száma jelentősen csökken, tehát az említett, kórokozók által kiváltott autoimmun folyamatok előfordulása is csökkenő tendenciát mutat. Ez azonban távolról sincs így. Az antibiotikumok használatának elterjedése óta (az utóbbi kb. 60 év során) nagyon sok betegség jellege, lefolyása megváltozott. U.i. egy baktérium *komoly tüneteket okozó változatai* ellen nagy valószínűséggel bevetették a hatásos antibiotikumokat, az enyhe tüneteket okozó variánsok azonban elterjedhettek, mert a legtöbb beteg nem fordult orvoshoz. Idősebb klinikusok számos példát tudnak felsorolni, hogyan „szelődött meg”, vált majdnem tünetmentessé egy-egy korábban súlyos betegség.

Az egészségügyi oktatás szinte teljes hiánya, a biztos gyógyulásba vetett hit, kombinálva a városiasodással, a viselkedési és szexuális szokások változásával elősegítik az enyhe fertőzések terjedését. (Rossz nézni, pl., ahogy egy-egy üveg italból akár tucatszámban isznak egymás után, pedig a herpeszvírus fertőzések egy életre szólnak.) Tehát nem túlzás azt állítani, hogy a tünetmentes vagy enyhe tüneteket okozó fertőzések száma inkább emelkedett, mint csökkent a „fejlett” társadalmakban.

A környezet szerepe

A megváltozott természeti és társadalmi környezet szerepéről nagyon sokat lehet olvasni, azonban ezeknek az írásoknak a többsége nélkülözi a tudományos alapot. Általánosan elterjedt tévhit, hogy az allergiák, asztma oka a légszennyezés. Aki járt annak idején az NDK és az NSZK nagy iparvárosaiban, tudja, micsoda óriási különbség volt a levegő minősége között (is). Ugyanakkor, a tiszta, nyugati tartományokban többszörösen magasabb volt az allergiások, asztmások száma, mint keleten. Hasonló, még meggyőzőbb adatokat lehetne sorolni fejlődő országok szörnyű levegőjű nagyvárosaiból, ahol szinte ismeretlenek az efféle betegségek.

Az utóbbi időben egyre több adat látszik alátámasztani a „higiénia hipotézist”, ami azon a megfigyelésen alapul, hogy a higiénia fejlettsége és az allergiás megbetegedések gyakorisága között szoros összefüggés van. Konkrétabban, tudományos bizonyítékok is vannak az élősködő feregfertőzések allergia ellen *védő* hatásáról. Ez első hallásra bizarnak

tűnhet, hiszen a féregfertőzés során szinte ugyanazok az immunfolyamatok zajlanak le, mint amelyek az allergiás tüneteket okozzák (IgE termelés, eozinofil aktiváció, stb.).

Kétféle elképzelés magyarázhatja a jelenséget. Az egyik szerint az immunrendszernek *tanulásra, oktatásra* van szüksége, milyen is a veszedelemes eukarióta parazita. Emlékezzünk, hogy a legtöbb allergén eukarióta eredetű: macskaszőr, pollen, atka, növényi- vagy állati eredetű fehérje. A *férget soha nem látott* immunrendszer érzékeli, hogy ezek eukarióta eredetűek (felszíni glikoproteinek komplexitása, eukarióta típusú DNS metiláció, stb.), de nem tudja, hogy veszélytelenek⁶.

Ha a súlyos allergiás tüneteket mutató (asztmás, Crohn beteg, stb.) gyermeket *ascarissal* fertőzzük, állapota jelentősen megjavul. Az egyik elmélet szerint az immunrendszer *megtanulja*, milyen az igazi veszélyes eukarióta és nem fogja erejét feleslegesen és kártékonyan veszélytelen pollenre pazarolni.

A másik elmélet szerint nem tanulási folyamatról, vagy nem csak arról van szó. A férgek fejlett és bonyolult élőlények (nagyjából annyi génjük van, mint az embereknek!), és a parazita életmódot élők komplex mechanizmusokat fejlesztettek ki a gazda immunrendszerének modulálására. Ezért képesek betegséget okozni és esetenként a betegekben meg tudják akadályozni pl. a helmith-ellenes IgE termelődését! Az *Ascaris suum* nevű fajból sikerült is pl. egy olyan fehérjét kivonni, amely immunszuppresszív hatású és gátolja az anafilaxiás és allergiás reakciókat. A fehérje (PAS-1) jelentősen fokozza a gazdában az IL-10 termelését és elősegíti a *szabályozó T sejtek* kialakulását. A *schistosomák* olyan glikánokat termelnek, amelyek a dendritikus sejtek felszínén levő, *saját glikánokat megkötő* C-típusú lektin receptorokat aktiválják és így segítik elő toleranciát okozó Treg sejtek kialakulását.

A féreg túlélésért küzd, a gazda igyekszik limitálni a féreg-okozta szöveti károsodást. A férgek jelenléte nem csak tanítja az immunrendszert, de jelentősen manipulálja is azt. A parazita-ellenes immunválasz tompítása gyógyítja, vagy enyhíti az allergiás tüneteket is.

Angol kutatók kínai parasztokban (általános az *ascaris* fertőzés) és angol városlakókban (szinte ismeretlen a féreg) vizsgálták a fertőzöttség mértékét, az allergiára való hajlamot és ezek molekuláris hátterét. Kiderült, hogy a magas STAT-6 (transzkripció faktor) szint és a vele járó magas IgE szint jelentős védelmet jelent a féregfertőzés esetén (sokkal alacsonyabb parazita terhet), viszont az ilyen genetikai háttérrel rendelkező angol egyének gyakrabban allergiások és súlyosabb tüneteket

mutatnak. Tehát a gének alléljeinek egy adott kombinációja egy korábbi társadalmi környezetben egészségesebb életet, az újabb (egészségesebbnek tartott) környezetben több szenvedést jelent az illetőnek.

Tudomásul kell vennünk, hogy az emlősök, így az ember „normális” állapota a korai életkortól felnőttkorig tartó féreg-fertőzöttség. A féregmentes ember természetellenes műtermék, ami a tiszta ivóvíz és a magas fokú higiénia terméke. Az evolúció évmilliói alatt kialakult a férgek és gazdaszervezetek között egy kapcsolat, amely mindkettő számára biztosította a túlélést. Az immunrendszer normális fejlődéséhez elengedhetetlen a bél mikroorganizmus flórája és – egyre inkább úgy látszik – az eukarióta faunája is.

Ha mindez bizonyítást nyer, az még nem jelenti azt, hogy galandféreggel és vérmételekkel fertőzve kell leélni az életünket. A tudomány bizonyára meg fogja találni a módját, hogy a védőoltásokhoz hasonlóan, kórokozó-mentesen (megfelelő antigénnel, citokinnel vagy egyéb immun-moduláló anyagokkal) kiváltsa azokat az immunfolyamatokat, amelyek meg tudják előzni vagy meg tudják gyógyítani az immunrendszer rendellenes működése következtében kialakuló betegségeket, legyen szó allergiáról, IBD-ről, asztmáról, krónikus ízületi gyulladásokról vagy éppen autoimmun diabéteszről.

A fentiek alapján világos, hogy az autoimmunitás nem jelenti az immunrendszer gyengeségét vagy túlságosan erős voltát. Az egészség egy egyensúlyt jelent, ami még megvéd a kórokozók támadásai és a tumorbetegségekkel szemben, de még nem okoz allergiás betegségeket. A médiában hirdetett és patikákban árusított ezerféle „immunerősítő” csodaszer ezt az egyensúlyt borítaná fel, ha nem lenne (szerencsére) az esetek túlnyomó többségében teljesen hatástalan.

1. A *Drosophilában* leírtak egy gént (*toll*), amely szerepet játszik az egyedfejlődésben és kifejlett állatokban idegen molekuláris mintázatok (PAMP, *pathogen-associated molecular patterns*) ismer fel. Az emberi genomban tíz hasonló gént találtak, ezeket toll-szerű receptoroknak nevezik (TLR, *toll-like receptors*). Ezekkel érzékeljük vírusok, baktériumok, gombák, nematódák és egyéb férgek molekuláit. A TLR-eken kívül számos más molekulánk, receptorunk is van, amelyek a *non-self* vagy a veszély (DAMP, *danger-associated molecular pattern*) jelzésére alkalmasak.

2. A T és B sejtek érése során (ősi transzpozonokból származó) rekombinááz enzimek átrendezik, *rekombinálják* a T sejt receptor ill. az immunglobulin gének DNS szekvenciáját, véletlenszerű kombinációkat alakítva ki. Így elképesztő számú, különféle molekula előállítása válik lehetővé, ez biztosítja, hogy szinte bármi ellen tudunk specifikus T sejteket és ellenanyag molekulákat termelni. (Kedves haragos zöldek, akik tüntetni szoktak a genetikailag módosított paradicsom és kukorica ellen – ez azt jelenti, hogy az összes ember genetikailag módosított organizmus, GMO, mindnyájan manipulált DNS-t hordozó sejtekkel rendelkezünk!)
3. Antigénnek nevezünk minden olyan molekulát, amely immunválaszt vált ki, függetlenül attól, hogy a válasz tolerancia, Ig termelés vagy ölő T sejtek kialakulása. Az antigénnek azt a darabját nevezzük epitópnak, amit az immunrendszer felismer, egy nagyobb antigénen számos epitóp is elhelyezkedhet.
4. Korábban azt tanultuk, hogy egy gén – egy fehérje. Ez a baktériumoknál igaz is lehet, de az eukarióták génjei általában több kódoló szakaszból (exonból) állnak össze. A mRNS érése során ezek bármelyike kimaradhat vagy bekerülhet az érett mRNS-be, így az eltérő szövetekben eltérő összetételű fehérjék termelődhetnek egyazon génről. Ha pl. a génben van három exon, A, B és C, nem csupán ABC mRNS keletkezhet, hanem A, AB, B, BC és C-t kódoló variáns is. Vannak olyan génjeink, amelyek több mint 50 exonból állnak, így a variánsok száma óriási lehet.
5. A szabályozó (szupresszor) T sejt fogalma korábban is felmerült, de létét kísérletesen nem lehetett bizonyítani. Az utóbbi években viszont többféle reguláló T sejt típust tudtak kimutatni, amelyek az immunfolyamatok szabályozásában, a tolerancia kialakításában játszanak szerepet. Ezek közül a legfontosabbnak a FoxP3 transzkripciósfaktort termelő helper T sejtek látszanak, amelyek antigén-specifikusan (tehát nem általános immunhiányt okozva) tudnak toleranciát kialakítani.
6. A férgek – mivel sokkal nagyobbak, mint saját sejtjeink – fagocitózissal nem pusztíthatók. Ezért alakult ki ellenük egy másik védekezési stratégia: az eozinofilekben, hízósejtekben tárolt toxikus anyagokban történő „fürdetés”. A neutrofil granulocita is borzasztó anyagokat termel (pl. hipot, peroxidot), de az csak a bekebelezett baktériumot és magát a sejtet pusztítja el. A férget beborító méregfürdő viszont a

környező sejteket is károsítja. A szöveti károsodás az ára a féregtelenítésnek – ez evolúciós szinten valószínűleg gazdaságos volt. Ám ha a célpont nem egy veszedelmes parazita, hanem ártatlan pollen vagy macskaszőr, akkor értelmetlen az önpusztító folyamat. Itt is érdemes elgondolkozni azon, hogy a parlagfű reménytelen irtására fordított milliárdok egy részét nem lenne-e értelmesebb dolog immunológiai kutatásra fordítani, hiszen az allergiára hajlamos ember szervezete parlagfű híján is nagy valószínűséggel fog találni magának más allergént.